

# 植物 QTL 定位方法的研究进展

高用明, 朱 军

(浙江大学农学系, 杭州 310029)

**摘要:** 本文系统地介绍了 QTL 定位的单一标记分析法、区间作图法以及复合区间作图法、混合显性模型的分析方法, 概述了一些主要定位方法的分析原理、存在的主要优缺点。单一标记分析法可以采用方差分析、回归分析或似然比检验的方法分析。区间作图法和复合区间作图法是基于两个相邻标记的 QTL 定位方法, 可采用回归分析或最大似然法分析。复合区间作图法在模型中包括了与其他 QTL 连锁的标记, 可以提高作图的精度和效率。混合线性模型的 QTL 定位方法可以包括复杂的遗传效应及 QTL 与环境的互作效应, 具有更广阔的应用前景。

**关键词:** QTL 定位; 数量性状; 遗传分析方法

中国分类号: Q348

文献标识码: A

文章编号: 0253-9772(2000)03-0175-05

## Advance on Methodology of QTL Mapping for Plants

GAO Yong-ming, ZHU Jun

(Agronomy Department, Zhejiang University, Hangzhou 310029, Chian)

**Abstract:** QTL mapping methods are reviewed for single-marker mapping, interval mapping, composite interval mapping, and mixed-model based method. Statistical approaches along with their properties are discussed for the mapping methods. ANOVA, regression method and likelihood ratio test can be applied in single-marker mapping. Interval mapping and composite interval mapping can be conducted, based on two interval markers, by regression method and maximum likelihood method. Since markers linked with other QTLs are include in the model, composite interval mapping is more precision and powerful. Mapping QTL by mixed-model approaches is more applicable when complicated QTL effects as well as QTL by environment interaction are analyzed.

**Key words:** QTL mapping; Quantitative trait; Genetic analysis methods

早在 1923 年, Sax<sup>[1]</sup>就对菜豆种子的大小(数量性状)与种皮色素(离散的单基因性状)之间的遗传关联进行了研究。他把有色与大粒、白色与小粒的相互关联归结于控制种子大小的多基因与控制种皮色素的单基因之间的连锁。Thoday<sup>[2]</sup>首次提出利用两个单基因标记对控制数量性状的多基因进行系统定位的构想, 认为当标记位于要定位的基因两侧时, 标记和要定位基因之间的共分离基因型易于鉴别, 定位也更准确, 因而主张应首先筛选这样的标记。此后, 许多学者讨论了借助于当时可供利用的遗传标记进行数量性状基因座(quantitative trait loci, 简称 QTL)定位的理论研究<sup>[3,4,5,6]</sup>。由于单基因标记的缺乏, 已有的标记多态性差或不适于分析数量性状, 使得系统、精确地进行 QTL 定位一直十分困难。随着分子标记技术的发展, 在许多作物上已获得了完整的高密度的分子标记连锁图谱, 用单标记分析法进行 QTL 定位的研究日益增多, 该方法的缺陷也逐渐显露出来。针对这些缺陷, Lander 和 Botstein(1989)<sup>[7]</sup>提出了基于两个侧邻标记的区间作

图法。由于缺乏对遗传背景的控制, 当一条染色体上存在多个 QTL 时, 区间作图法的定位结果将是有所偏的。有鉴于此, 1993, 1994 年 Zeng<sup>[8,9]</sup>提出了把多元线性回归与区间作图结合起来的复合区间作图方法, 用检测区间之外的标记控制背景遗传效应, 提高了 QTL 定位的精度。由于多元回归的局限性, 用复合区间作图方法难以有效地定位具有上位性和基因型 × 环境互作效应的 QTL。1998 年, 朱军<sup>[10]</sup>及 Zhu 和 Weir<sup>[11]</sup>提出了基于混合线性模型的复合区间作图方法, 为有效地定位具有上位性和基因型 × 环境互作效应的 QTL 提供了有力的工具。本文将系统地介绍 QTL 定位方法的研究概况。

### 1 单一标记分析法

单标记分析法就是通过方差分析、回归分析或似然比检验, 比较不同标记基因型数量性状均值的差异。如存在显著差异, 则说明控制该数量性状的 QTL 与标记有连锁。由于单一标记分析法不需要完整的分子标记连锁图谱, 因而早期的

收稿日期: 1999-05-31; 修回日期: 1999-07-31

基金项目: 国家自然科学基金重大项目(编号: 39893350)资助

作者简介: 高用明(1962-), 男, 安徽芜湖人, 在读博士生, 讲师, 专业方向: 数量遗传; 朱军(1949-), 男, 上海市人, 博士学位, 教授, 博导。

QTL 定位研究多采用这种方法<sup>[12,13,14,15]</sup>。

方差分析法和简单线性回归法只能检测标记与 QTL 的连锁,无法估计它们之间的重组率。Zhuchenko 等<sup>[16]</sup>试图用矩法解决回交群体中的这类问题,但未能适当地检验其方法的有效性,大多数情形下,得到的结果超出了参数的空间。Jayaker<sup>[17]</sup>曾为两类不同试验设计提出了标记-QTL 之间重组率的估计公式,但未能给出环境方差的适当估计方法。最大似然法在解决很多问题时显得比矩法更有效,但是,采用最大似然法需要知道观察值的分布。即便构建了似然函数,也可能无法获得参数的解析解,因而需要借助数值算法。已发展的多参数最大似然迭代估计方法包括 Fisher 痕值法、EM 算法和 Newton-Raphson 迭代法,所有这些迭代方法都可能因参数的初始迭代值不同而收敛于局部最大值<sup>[18]</sup>。作为替代,Weller<sup>[19]</sup>在数量性状呈正态分布假定下,利用 Zhuchenko 等<sup>[16]</sup>提出的矩法减少所估计的参数数目。不过,Luo 和 Kearsey<sup>[20]</sup>认为,Weller<sup>[19]</sup>的方法由于对每个参数的似然值分别进行研究,忽略了被估计参数之间的内在数学关系,即使在只有三个未知参数的情况下,也难于获得这些参数的最大似然估计值。为此,80 年代末 90 年代初 Luo 和 Kearsey 利用标记基因型的均值和方差获得 QTL 基因型的均值和方差的矩法估计公式<sup>[20,21]</sup>,使得最大似然估计只涉及重组率一个未知参数,发展了分别适合于 F<sub>2</sub>、回交群体和 DH 群体的统计方法。Darvasi 和 Weller(1992)证明,这一方法只能得到参数的近似最大似然估计<sup>[18]</sup>。Luo 和 Woolliams(1993)遂将其改称为矩估计法<sup>[22]</sup>,提出以矩估计法所得到的 QTL 基因型均值和方差的估计值作为 EM 算法的迭代初始值,进行近交 F<sub>2</sub> 群体有关参数估计的最大似然方法。总之,最大似然法把参数估计和连锁检验合为一体,提高了 QTL 作图的效率。

传统的单个标记分析方法存在许多缺点<sup>[7]</sup>:(1)不能确定标记是与一个 QTL 连锁还是与几个 QTL 连锁;(2)无法确切估计 QTL 的可能位置;(3)由于遗传效应与重组率混合在一起,导致低估了 QTL 的遗传效应;(4)容易出现假阳性;(5)检测效率不高,所需的个体数较多。1994 年 Kearsey 和 Hyne 提出了一种用标记基因型均值之间的差异与标记-QTL 重组率进行回归分析的模型<sup>[23]</sup>,作者称之为“标记回归”方法,Hyne 和 Kearsey 将其扩展为分析两个连锁 QTL 的模型<sup>[24]</sup>,Charmet 等使用该方法分析了两个互不连锁的 QTL 之间的上位性<sup>[25]</sup>。Wu 和 Li 提出了一种 QTL“联合作图”方法<sup>[26]</sup>,思路与“标记回归”方法非常接近<sup>[23]</sup>。“标记回归”方法和“联合作图”方法利用了一条染色体上的所有标记进行回归分析,算法简便直观,而且可以处理标记基因型数据不完整的作图群体。但是,由于事先不知道一条染色体上有几个 QTL,用该方法进行 QTL 定位时难于确定适合的回归模型。

## 2 区间作图法

鉴于传统的单标记分析方法存在的问题,Lander 和 Botstein<sup>[7]</sup>、Jensen<sup>[27]</sup>及 Knapp 等<sup>[28]</sup>提出了基于两个侧邻标记的

区间作图法。Jensen<sup>[27]</sup>的方法适于 DH 群体,并能对异常分离进行估计,但该方法只考虑了一对标记位点情形。Knapp 等<sup>[28]</sup>提出了适于不同类型群体的一系列模型,但同样只考虑了一对标记位点。

Lander 和 Botstein<sup>[7]</sup>以正态混合分布的最大似然函数和简单回归模型,借助于完整的分子标记连锁图谱,计算基因组的任一相邻标记之间的任一位置上存在 QTL 和不存在 QTL 的似然函数比值的对数(LOD 值)。根据整个染色体上各点处的 LOD 值可以描绘出一个 QTL 在该染色体上存在与否的似然图谱。当 LOD 值超过某一给定的临界值时,QTL 的可能位置可用 LOD 支持区间表示出来。

1992 年 Haley 和 Knott<sup>[29]</sup>及 Martinez 和 Curnow<sup>[30]</sup>提出了区间作图的简单回归分析方法。在机误独立且服从正态分布的情况下,回归分析法和最大似然比检验存在以下关系<sup>[29]</sup>:似然比检验统计量  $\approx pMSR/MSE \approx pF_{regression}$ 。线性回归法可以获得与最大似然法近似的结果,而计算量却大大减少。因而,简单回归法由于其简便易用而被广泛接受。不过,Xu<sup>[31]</sup>指出,简单回归分析方法的剩余方差估计值混杂有部分 QTL 方差,并提出了一种简单的分解这些混杂方差的方法。Xu<sup>[32]</sup>还提出了一种试图综合最大似然法和简单回归法优点的迭代加权最小二乘法(IRWLS)。

与传统的单标记分析法相比,Lander 和 Botstein 的区间作图法有其明显的优点<sup>[7]</sup>:(1)能从支持区间推断 QTL 的可能位置;(2)假设一条染色体上只有一个 QTL,QTL 的位置和效应估计趋于渐近无偏;(3)能使 QTL 检测所需的个体数减少。因而,区间作图法一度成为 QTL 作图的标准方法。

但是,区间作图法仍存在许多问题<sup>[9]</sup>:(1)与检验区间连锁的 QTL 会影响检验结果,或者导致假阳性,或者使 QTL 的位置和效应估计出现偏差。(2)每次检验仅用两个标记,其他标记的信息未加以利用。认识到这个问题,Lander 和 Botstein<sup>[7]</sup>提出对多个区间上的多个 QTL 进行同步检测的策略。但这种检测涉及到多维空间,在参数估计和模型鉴别上存在一些困难。Martinez 和 Curnow(1992)<sup>[30]</sup>则提出用三个或更多的标记进行回归分析,这样势必要增加样本容量和计算难度。加之,一个染色体上的 QTL 数目是未知的,拟合和检测错误的模型会使 QTL 的位置和效应估计有偏。另外,其他标记的信息仍未得到利用。

## 3 复合区间作图法

为了解决区间作图法存在的问题,Rodolphe 和 Lefort 提出了一种利用整个基因组上的标记进行全局检测的多标记模型<sup>[33]</sup>。该作者证明,染色体上不同类型效应的参数分解是相互独立的,与一个标记相关联的效应估计值只与侧邻标记的同类型效应相关。进而提出用区间作图法对一条染色体进行检测的同时,在模型中保留其他染色体上的标记,以减少剩余误差。但是他们的模型不能提供 QTL 数目、位置和效应的准确估计,特别是当多个 QTL 之间无连锁时,该法估计的

QTL 定位研究多采用这种方法<sup>[12,13,14,15]</sup>。

方差分析法和简单线性回归法只能检测标记与 QTL 的连锁,无法估计它们之间的重组率。Zhuchenko 等<sup>[16]</sup>试图用矩量法解决回交群体中的这类问题,但未能适当地检验其方法的有效性,大多数情形下,得到的结果超出了参数的空间。Jayaker<sup>[17]</sup>曾为两类不同试验设计提出了标记-QTL 之间重组率的估计公式,但未能给出环境方差的适当估计方法。最大似然法在解决很多问题时显得比矩法更有效,但是,采用最大似然法需要知道观察值的分布。即便构建了似然函数,也可能无法获得参数的解析解,因而需要借助数值算法。已发展的多参数最大似然迭代估计方法包括 Fisher 痕值法、EM 算法和 Newton-Raphson 迭代法,所有这些迭代方法都可能因参数的初始迭代值不同而收敛于局部最大值<sup>[18]</sup>。作为替代,Weller<sup>[19]</sup>在数量性状呈正态分布假定下,利用 Zhuchenko 等<sup>[16]</sup>提出的矩量法减少所估计的参数数目。不过,Luo 和 Kearsey<sup>[20]</sup>认为,Weller<sup>[19]</sup>的方法由于对每个参数的似然值分别进行研究,忽略了被估计参数之间的内在数学关系,即使在只有三个未知参数的情况下,也难以获得这些参数的最大似然估计值。为此,80 年代末 90 年代初 Luo 和 Kearsey 利用标记基因型的均值和方差获得 QTL 基因型的均值和方差的矩法估计公式<sup>[20,21]</sup>,使得最大似然估计只涉及重组率一个未知参数,发展了分别适合于 F<sub>2</sub>、回交群体和 DH 群体的统计方法。Darvasi 和 Weller(1992)证明,这一方法只能得到参数的近似最大似然估计<sup>[18]</sup>。Luo 和 Woolliams(1993)遂将其改称为矩估计法<sup>[22]</sup>,提出以矩估计法所得到的 QTL 基因型均值和方差的估计值作为 EM 算法的迭代初始值,进行近交 F<sub>2</sub> 群体有关参数估计的最大似然方法。总之,最大似然法把参数估计和连锁检验合为一体,提高了 QTL 作图的效率。

传统的单个标记分析方法存在许多缺点<sup>[7]</sup>:(1)不能确定标记是与一个 QTL 连锁还是与几个 QTL 连锁;(2)无法确切估计 QTL 的可能位置;(3)由于遗传效应与重组率混合在一起,导致低估了 QTL 的遗传效应;(4)容易出现假阳性;(5)检测效率不高,所需的个体数较多。1994 年 Kearsey 和 Hyne 提出了一种用标记基因型均值之间的差异与标记-QTL 重组率进行回归分析的模型<sup>[23]</sup>,作者称之为“标记回归”方法,Hyne 和 Kearsey 将其扩展为分析两个连锁 QTL 的模型<sup>[24]</sup>,Charmet 等使用该方法分析了两个互不连锁的 QTL 之间的上位性<sup>[25]</sup>。Wu 和 Li 提出了一种 QTL“联合作图”方法<sup>[26]</sup>,思路与“标记回归”方法非常接近<sup>[23]</sup>。“标记回归”方法和“联合作图”方法利用了一条染色体上的所有标记进行回归分析,算法简便直观,而且可以处理标记基因型数据不完整的作图群体。但是,由于事先不知道一条染色体上有几个 QTL,用该方法进行 QTL 定位时难于确定适合的回归模型。

## 2 区间作图法

鉴于传统的单标记分析方法存在的问题,Lander 和 Botstein<sup>[7]</sup>、Jensen<sup>[27]</sup>及 Knapp 等<sup>[28]</sup>提出了基于两个侧邻标记的

区间作图法。Jensen<sup>[27]</sup>的方法适于 DH 群体,并能对异常分离进行估计,但该方法只考虑了一对标记位点情形。Knapp 等<sup>[28]</sup>提出了适于不同类型群体的一系列模型,但同样只考虑了一对标记位点。

Lander 和 Botstein<sup>[7]</sup>以正态混合分布的最大似然函数和简单回归模型,借助于完整的分子标记连锁图谱,计算基因组的任一相邻标记之间的任一位置上存在 QTL 和不存在 QTL 的似然函数比值的对数(LOD 值)。根据整个染色体上各点处的 LOD 值可以描绘出一个 QTL 在该染色体上存在与否的似然图谱。当 LOD 值超过某一给定的临界值时,QTL 的可能位置可用 LOD 支持区间表示出来。

1992 年 Haley 和 Knott<sup>[29]</sup>及 Martinez 和 Curnow<sup>[30]</sup>提出了区间作图的简单回归分析方法。在机误独立且服从正态分布的情况下,回归分析法和最大似然比检验存在以下关系<sup>[29]</sup>:似然比检验统计量  $\approx pMSR/MSE \approx pF_{regression}$ 。线性回归法可以获得与最大似然法近似的结果,而计算量却大大减少。因而,简单回归法由于其简便易用而被广泛接受。不过,Xu<sup>[31]</sup>指出,简单回归分析方法的剩余方差估计值混杂有部分 QTL 方差,并提出了一种简单的分解这些混杂方差的方法。Xu<sup>[32]</sup>还提出了一种试图综合最大似然法和简单回归法优点的迭代加权最小二乘法(IRWLS)。

与传统的单标记分析法相比,Lander 和 Botstein 的区间作图法有其明显的优点<sup>[7]</sup>:(1)能从支持区间推断 QTL 的可能位置;(2)假设一条染色体上只有一个 QTL,QTL 的位置和效应估计趋于渐近无偏;(3)能使 QTL 检测所需的个体数减少。因而,区间作图法一度成为 QTL 作图的标准方法。

但是,区间作图法仍存在许多问题<sup>[9]</sup>:(1)与检验区间连锁的 QTL 会影响检验结果,或者导致假阳性,或者使 QTL 的位置和效应估计出现偏差。(2)每次检验仅用两个标记,其他标记的信息未加以利用。认识到这个问题,Lander 和 Botstein<sup>[7]</sup>提出对多个区间上的多个 QTL 进行同步检测的策略。但这种检测涉及到多维空间,在参数估计和模型鉴别上存在一些困难。Martinez 和 Curnow(1992)<sup>[30]</sup>则提出用三个或更多的标记进行回归分析,这样势必增加样本容量和计算难度。加之,一个染色体上的 QTL 数目是未知的,拟合和检测错误的模型会使 QTL 的位置和效应估计有偏。另外,其他标记的信息仍未得到利用。

## 3 复合区间作图法

为了解决区间作图法存在的问题,Rodolphe 和 Lefort 提出了一种利用整个基因组上的标记进行全局检测的多标记模型<sup>[33]</sup>。该作者证明,染色体上不同类型效应的参数分解是相互独立的,与一个标记相关联的效应估计值只与侧邻标记的同类型效应相关。进而提出用区间作图法对一条染色体进行检测的同时,在模型中保留其他染色体上的标记,以减少剩余误差。但是他们的模型不能提供 QTL 数目、位置和效应的准确估计,特别是当多个 QTL 之间无连锁时,该法估计的

精度和效率会降低。Jansen<sup>[34]</sup>把检测区间之外的标记作为协变量引入广义混合分布模型,进而将多元线性回归方法与传统的区间作图结合,进行多个 QTL 的联合定位,较好地控制了 I 类和 II 类错误<sup>[35-37]</sup>。Jansen<sup>[36]</sup>把该方法称为多 QTL 模型 (MQM)。

1993 年, Zeng<sup>[8]</sup>系统研究了多元线性回归方法进行 QTL 作图的理论基础,进而提出把多元线性回归与区间作图结合起来的复合区间作图方法<sup>[9]</sup>。该方法的要点是,对某一特定标记区间进行检测时,将与其他 QTL 连锁的标记也拟合在模型中以控制背景遗传效应。假定不存在上位性效应和基因型与环境的互作效应,用类似于区间作图的方法获得各参数的最大似然估计值,计算似然比,绘制各染色体的似然图谱,根据似然比统计量的显著性,获得 QTL 可能位置的标记区间。

上述这些方法有很多相似之处,但 Rodolphe 和 Lefort 及 Jansen 等人的方法侧重点在于同时检测染色体上的多个标记,以说明是否存在多个 QTL。而 Zeng 的方法则侧重于提高 QTL 作图的精度。Zeng 的方法有稳健的理论基础,算法也介绍的详尽具体,因而目前被广泛应用。

1995 年, Jiang 和 Zeng 还提出了对多个性状进行 QTL 联合作图分析的复合区间作图方法<sup>[38]</sup>,给出了检验多效性、鉴别多效性与紧密连锁、分析 QTL 与环境互作的统计方法。吴为人等给出了基于最小二乘估计的复合区间作图方法<sup>[39]</sup>。最近,吴为人等还用基于最小二乘法的复合区间作图法和多性状复合区间作图法对水稻分蘖数的发育进行了 QTL 定位研究<sup>[40]</sup>。

复合区间作图法的主要优点是 (Zeng<sup>[9]</sup>): (1) 仍采用 QTL 似然图来显示 QTL 的可能位置及显著程度,从而保留了区间作图法的优点; (2) 一次只检验一个区间,把对多个 QTL 的多维搜索降低为一维搜索; (3) 假如不存在上位性和 QTL 与环境互作, QTL 的位置和效应的估计是渐近无偏的; (4) 充分利用了整个基因组的标记信息; (5) 以所选择的多个标记为条件,在较大程度上控制了背景遗传效应,提高了作图的精度和效率。

复合区间作图法目前存在的主要问题有: (1) 不能分析上位性及 QTL 与环境互作等复杂的遗传学问题; (2) 为了保证检验统计量有一定的自由度,需要从大量的标记中筛选一部分有效的标记<sup>[9, 35, 36]</sup>,而筛选时采用的显著性水平以及筛选的方法均会对定位结果产生影响; (3) 由于拟合在模型中的标记会吸收其附近的 QTL 效应,复合区间作图法需要为检验的区间开辟一个窗口,窗口内的标记不能拟合在模型中。但适合的窗口大小不易确定,过小,检验的效率会降低,过大,与检验区间连锁的 QTL 又会使 QTL 位置和效应的估计产生偏差。

#### 4 QTL 定位的混合线性模型方法

近年,一些学者采用两向方差分析法和多元回归方法分析了基于遗传标记的数量性状的上位性<sup>[41, 42, 43, 44, 45, 46]</sup>,但是这

些方法只能检测标记之间的上位性,不能有效地估计 QTL 之间的上位性效应。1997 年 Kao 和 Zeng<sup>[47]</sup>提出了 QTL 作图的最大似然估计的 EM 算法,作者认为可以扩展到分析上位性效应。QTL 与环境的互作研究也有不少报道<sup>[34, 38, 40, 48, 49, 50, 51]</sup>,但这些研究都假设不存在上位性,而且多用单一环境的表型值或若干环境的表型均值进行 QTL 检测和定位的,若不同环境下的定位结果有差异,则认为存在基因型 × 环境互作。然而,即使不存在基因型 × 环境互作,在不同环境下能同时检测到某一个特定 QTL 的机率仍然是很小的<sup>[48]</sup>。另一方面,在不同环境下都能检测到某一 QTL 并不说明不存在基因型 × 环境的互作。因此,仅仅通过比较不同环境下分别检测到的 QTL 尚不足以说明是否存在基因型 × 环境互作效应。1996 年 Cockerham 和 Zeng<sup>[52]</sup>用单一标记法对北卡罗林那设计 III 群体进行了包括连锁、两基因上位性和 F<sub>3</sub> 家系的方差分析,继而对单基因标记的正交对比及其与环境的互作进行了检验。但是,上述这些方法均不能有效地分析 QTL 的上位性效应以及 QTL 与环境的互作效应。

1998 年,朱军<sup>[10]</sup>提出用随机效应的预测方法获得基因型效应及基因型 × 环境互作效应的预测值,然后再用区间作图法或复合区间作图法分别进行遗传主效应及基因型 × 环境互作效应的 QTL 定位分析,并给出了发育性状的条件 QTL 定位分析方法, Yan 等<sup>[53, 54]</sup>用该法对水稻分蘖数和株高进行了发育 QTL 定位研究。朱军<sup>[10]</sup>及 Zhu 和 Weir<sup>[11]</sup>进而提出了包括加性效应、显性效应及其与环境互作效应的混合线性模型复合区间作图方法,最后提出了可以分析包括上位性的各项遗传主效应及其与环境互作效应的 QTL 作图方法。该方法把群体均值、QTL 的各项遗传主效应 (包括加性效应、显性效应和上位性效应) 作为固定效应,而把环境效应、QTL 与环境互作效应、分子标记效应及其与环境的互作效应以及残差作为随机效应,将效应估计和定位分析结合起来,进行多环境下的联合 QTL 定位分析,提高了作图的精度和效率。1999 年 Wang 等<sup>[55]</sup>开发了可以分析包括加性和加加上位性的各项遗传主效应及其与环境互作效应的计算机软件,适于分析 DH 群体。与基于多元回归分析的复合区间作图方法相比,用混合线性模型方法进行 QTL 定位,可避免所选的标记对 QTL 效应分析的影响,还能无偏地分析 QTL 与环境的互作效应,具有很大的灵活性,模型扩展非常方便;把标记效应作为随机效应,可以用 BLUP 法进行标记筛选,克服了把标记效应作为固定效应时用回归方法进行标记筛选可能出现的问题。

基于混合线性模型的复合区间作图方法,可以扩展到分析具有加 × 加、加 × 显、显 × 显上位性的各项遗传主效应及其与环境互作效应的 QTL。利用这些效应估计值,可预测基于 QTL 主效应的普通杂种优势和基于 QTL 与环境互作效应的互作杂种优势,并可直接估算个体的育种值。依据育种值的高低选择优良个体,能提高遗传改良效率。因而,基于混合线性模型的复合区间作图方法具有广阔的应用前景。

## 参考文献:

- [1] Sax K. The association of size differences with seed-coat pattern and pigmentation in *Phaseolus vulgaris*[J]. *Genetics*, 1923, 8: 552 ~ 560.
- [2] Thoday J M. Location of polygenes[J]. *Nature*, 1961, 191: 368 ~ 370.
- [3] Elston R C, Steward J. The analysis of quantitative traits for simple genetic models from parental,  $F_1$  and backcross data[J]. *Genetics*, 1973, 73: 695 ~ 711.
- [4] Hill A P. Quantitative linkage: A statistical procedure for its detection and estimation[J]. *Ann Hum Genet Lond*, 1975, 38: 439 ~ 449.
- [5] Mcmillan I, Robertson A. The power of methods for the detection of major genes affecting quantitative traits[J]. *Heredity*, 1974, 32: 349 ~ 356.
- [6] Soller M, Brody T, Genizi A. In the power of experimental designs for detection of linkage between marker loci and quantitative loci in crosses between inbred lines[J]. *Theor Appl Genet*, 1976, 47: 35 ~ 39.
- [7] Lander E S, Botstein S. Mapping Mendelian factors underlying quantitative traits using TFLP linkage maps[J]. *Genetics*, 1989, 121: 185 ~ 199.
- [8] Zeng Z B. Theoretical basis of separation of multiple linked gene effects on mapping quantitative trait loci[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90: 10972 ~ 10976.
- [9] Zeng Z B. Precision mapping of quantitative trait loci[J]. *Genetics*, 1994, 136: 1457 ~ 1468.
- [10] 朱军. 复杂数量性状基因定位的混合线性模型方法[A]. 王连铮, 戴景瑞(主编): 全国作物育种学术讨论会论文集[C]. 北京: 中国农业科技出版社, 1998, 11 ~ 20.
- [11] Zhu J, Weir B S. Mixed model approaches for genetic analysis of quantitative traits[A]. In: Chen L S, Ruan S G, and Zhu J (eds) *Advanced Topics in Biomathematics: Proceedings of International Conference on Mathematical Biology*[C]. Singapore: World Scientific Publishing Co, 1998, 321 ~ 330.
- [12] Edwards M D, Stuber C W, Wendel J F. Molecular-marker-facilitated investigations of quantitative-trait loci in maize. I. Numbers, genomic distribution and types of gene action[J]. *Genetics*, 1987, 116: 113 ~ 125.
- [13] Stuber C W, Edwards M D, Wendel J F. Molecular-marker-facilitated investigations of quantitative-trait loci in maize. II. Factors influencing yield and its component traits[J]. *Crop Sci*, 1987, 27: 639 ~ 648.
- [14] Tanksley S D, Medina-Hilho H, Rick C M. Use of naturally-occurring enzyme variation to detect and map gene controlling quantitative traits in an interspecific backcross of tomato[J]. *Heredity*, 1982, 49: 11 ~ 25.
- [15] Weller J I, Soller M, Brody T. Linkage analysis of quantitative traits in an interspecific cross of tomato (*Lycopersicon esculentum* × *Lycopersicon pimpinellifolium*) by means of genetic markers[J]. *Genetics*, 1988, 118: 329 ~ 339.
- [16] Zhuchenko A A, Korol A B, Andryushchenko V K. Linkage between loci of quantitative characters and marker loci[J]. *Genetika*, 1979, 14: 771 ~ 778.
- [17] Jayakar S D. On the detection and estimation of linkage between a locus influencing a quantitative character and a marker locus[J]. *Biometrics*, 1970, 26: 451 ~ 464.
- [18] Darvasi A, Weller J I. On the use of the moments method of estimation to obtain approximate maximum likelihood estimates of linkage between a genetic marker and a quantitative locus[J]. *Heredity*, 1992, 68: 43 ~ 46.
- [19] Weller J I. Maximum likelihood techniques for the mapping and analysis of quantitative trait loci with the aid of genetic markers[J]. *Biometrics*, 1986, 42: 627 ~ 640.
- [20] Luo Z W, Kearsey M J. Maximum likelihood estimation of linkage between a marker gene and a quantitative locus[J]. *Heredity*, 1989, 63: 401 ~ 408.
- [21] Luo Z W, Kearsey M J. Maximum likelihood estimation of linkage between a marker gene and a quantitative locus. II. Application to backcross and doubled haploid populations[J]. *Heredity*, 1991, 66: 117 ~ 124.
- [22] Luo Z W, Woolliams J A. Estimation of genetic parameters using linkage between a marker gene and a locus underlying a quantitative character in  $F_2$  populations[J]. *Heredity*, 1993, 70: 245 ~ 253.
- [23] Kearsey M J, Hyne V. QTL analysis: a simple 'marker-regression' approach. *Theor Appl Genet*, 1994, 89: 698 ~ 702.
- [24] Hyne V, Kearsey M J. QTL analysis: further uses of 'marker regression' [J]. *Theor Appl Genet*, 1995, 91: 471 ~ 476.
- [25] Charmet G, Cadalen T, Sourdilille P, Bernard M. An extension of the 'marker regression' method to interactive QTL[J]. *Molecular Breeding*, 1998, 4: 67 ~ 72.
- [26] Wu W R, Li W M. A new approach for mapping quantitative trait loci using complete genetic marker linkage maps[J]. *Theor Appl Genet*, 1994, 89: 535 ~ 539.
- [27] Jensen J. Estimation of recombination parameters between a quantitative trait locus (QTL) and two marker gene loci[J]. *Theor Appl Genet*, 1989, 78: 613 ~ 618.
- [28] Knapp S J, Bridges W C (Jr), Birkes D. Mapping quantitative trait loci using molecular marker linkage maps[J]. *Theor Appl Genet*, 1990, 79: 583 ~ 592.
- [29] Haley C S, Knott S A. A simple regression method for mapping quantitative trait loci in line crosses using flanking markers[J]. *Heredity*, 1992, 69: 315 ~ 324.
- [30] Martinez O, Curnow R N. Estimating the locations and the sizes of the effects of quantitative trait loci using flanking markers[J]. *Theor Appl Genet*, 1992, 85: 480 ~ 488.
- [31] Xu S Z. A comment on the simple regression method for interval mapping[J]. *Genetics*, 1995, 141: 1657 ~ 1659.
- [32] Xu S Z. Further investigation in the regression method of mapping quantitative trait loci[J]. *Heredity*, 1998, 80: 364 ~ 373.
- [33] Rodolphe F, Lefort M. A multi-marker model for detecting chromosomal segments displaying QTL activity[J]. *Genetics*, 1993, 134: 1277 ~ 1288.

- [34] Jansen R C. A general mixture model for mapping quantitative trait loci by using molecular markers[J]. *Theor Appl Genet*, 1992, 85: 252 ~ 260.
- [35] Jansen R C. Interval mapping of multiple quantitative trait loci[J]. *Genetics*, 1993, 135: 205 ~ 211.
- [36] Jansen R C. Controlling the type I and type II errors in mapping quantitative trait loci[J]. *Genetics*, 1994, 138: 871 ~ 881.
- [37] Jansen R C, Stam P. High resolution of quantitative traits into multiple loci via interval mapping[J]. *Genetics*, 1994, 136: 1447 ~ 1455.
- [38] Jiang C J, Zeng Z B. Multiple trait analysis of genetic mapping for quantitative trait loci[J]. *Genetics*, 1995, 140: 1111 ~ 1127.
- [39] 吴为人, 李维明, 卢浩然. 基于最小二乘估计的数量性状基因座的复合区间定位法[J]. *福建农业大学学报*, 1996, 25: 394 ~ 399.
- [40] Wu W R, Li W M, Tang D Z, Lu H R, Worland A J. Time-related mapping of quantitative trait loci underlying tiller number in rice[J]. *Genetics*, 1999, 151: 297 ~ 303.
- [41] Xiao J, Li J, Yuan L, Tanksley S D. Dominance is the major genetic basis of heterosis in rice as revealed by QTL analysis using molecular markers[J]. *Genetics*, 1995, 140: 745 ~ 754.
- [42] Wu P, Zhang G, Huang N, Ladha J K. Non-additive interaction conditioning spikelet sterility in an F<sub>2</sub> population of indica/ japonica cross in rice[J]. *Theor Appl Genet*, 1995, 91: 825 ~ 829.
- [43] Li Z K, Pinson SRM, Paterson A H, Park WD, Stansel J W. Genetics of hybrid sterility and hybrid breakdown in an inter-subspecific rice (*Oryza sativa* L.) population[J]. *Genetics*, 1997a, 145: 1139 ~ 1148.
- [44] Li Z K, Pinson SRM, Park W D, Paterson A H, Stansel J W. Epistasis for three grain yield components in rice (*Oryza sativa* L.) [J]. *Genetics*, 1997b, 145: 453 ~ 465.
- [45] Yu S B, Li J X, Xu C G, Tan Y F, Gao Y J, Li X H, Zhang Q F, Saghai Maroof MA. Importance of epistasis as the genetic basis of heterosis in an elite rice hybrid[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 9226 ~ 9231.
- [46] Holland J B. EPISTACY: A SAS program for detection two-locus epistatic interactions using genetic marker information[J]. *The Journal of Heredity*, 1998, 89: 374 ~ 375.
- [47] Kao C H, Zeng Z B. General formulas for obtaining the MLEs and the asymptotic variance-covariance matrix in mapping quantitative trait loci when using the EM algorithm[J]. *Biometrics*, 1997, 53: 653 ~ 665.
- [48] Jansen R C, Van Ooijen J W, Stam P, Lister C, Dean C. Genotype-by-environment interaction in genetic mapping of multiple quantitative trait loci[J]. *Theor Appl Genet*, 1995, 91: 33 ~ 37.
- [49] Tinker N A, Mather D E. Methods for QTL analysis with progeny replicated in multiple environments[J]. *JQTL* (<http://probe.gig.usda.gov:8000/otherdocs/jqtl/>), 1995, 1(1).
- [50] Utz HF, Melchinger A E. PLABQTL: A program for composite interval mapping of QTL[J]. *JQTL* (<http://probe.gig.usda.gov:8000/otherdocs/jqtl/>), 1996, 2(1).
- [51] Sari-Gorla M, Calinski T, Kaczmarek Z, Krajewski P. Detection of QTL (environment interaction in maize by a least squares interval mapping method[J]. *Heredity*, 1997, 78: 146 ~ 157.
- [52] Cockerham C C, Zeng Z B. Design III with marker loci[J]. *Genetics*, 1996, 143: 1437 ~ 1456.
- [53] Yan J Q, Zhu J, He C X, Benmoussa M, and Wu P. Quantitative trait loci analysis for developmental behavior of tiller number in rice (*Oryza sativa* L.) [J]. *Theor Appl Genet*, 1998a, 97: 267 ~ 274.
- [54] Yan J Q, Zhu J, He C X, Benmoussa M, and Wu P. Molecular dissection of developmental behavior of plant height in rice (*Oryza sativa* L.) [J]. *Genetics*, 1998b, 150: 1257 ~ 1265.
- [55] Wang D L, Zhu J, Li Z K, Paterson A H. Mapping QTLs with epistatic effects and QTL(environment interactions)[J]. *Theor Appl Genet*, 1999, (in press).

## 《生命科学》征订启事

《生命科学》是由国家自然科学基金委员会生命科学部、中国科学院生命科学与生物技术局和中国科学院上海文献情报中心共同主办的全国性、公开发行的学术性期刊(国内统一刊号: CN31-1441/Q; 国际标准刊号: ISSN 1004-0374, 以评述、综述、研究简讯(动态)等形式报道国内外生命科学研究的的发展趋势、学术动态和研究成果, 重点报道生命科学范围内的评述性或综述性文章和国家自然科学基金资助的与生命科学有关的项目介绍、研究进展、管理经验和问题咨询, 同时也报道该领域的研究动态、研究成果、科学家介绍、研究机构介绍和书评等内容。欢迎订阅, 欢迎供稿。

《生命科学》(双月刊)为大 16 开, 48 页, 每期定价 6.00 元, 全年 36.00 元。国内外公开发行, 2000 年起, 改为邮局发行, 国内邮发代号: 4-628。国外总发行: 中国出版对外贸易总公司(北京 782 信箱), 国外发行代号: DK31002。

地址: 上海市岳阳路 319 号

中国科学院上海文献情报中心《生命科学》编辑部

邮编: 200031

联系人: 于建荣

电话: (021) 64336650 转 2081

传真: (021) 64375762

E-mail: cbls@peony.slas.ac.cn